

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Trajetória de peso corporal da infância ao início da vida adulta e associação com diabetes tipo 2 - ELSA-Brasil

Luísa Back

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis

Porto Alegre, Novembro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Trajetória de peso corporal da infância ao início da vida adulta e associação com diabetes tipo 2 - ELSA-Brasil

Luísa Back

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

Novembro de 2020

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria Inês Schmidt, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Stela Maris De Jezus Castro, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Luana Giatti Gonçalves, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais.

Agradecimentos

À toda minha família, pelo grande incentivo aos estudos durante toda minha vida. Em especial, agradeço aos meus pais, Álvaro e Josiane, por serem meus maiores exemplos, tanto pessoal quanto profissional, e por todos os sacrifícios para que eu pudesse finalizar minha formação da forma mais confortável possível.

À todos os professores que tive ao longo da vida, pois acredito que todos tiveram alguma contribuição para minha formação. Agradeço em especial aos professores Álvaro Vigo, Stela Maris de Jesus Castro e Vanessa Bielefeldt Leotti, por terem sido essenciais para minha formação como estatística e meus maiores exemplos durante a graduação.

Aos meus orientadores Álvaro e Rodrigo, por todo suporte e ensinamentos, pela enorme paciência e calma. Muito obrigada por terem sido fonte de apoio e aprendizados que vão além da formação acadêmica nesses últimos anos.

Aos professores Bruce e Maria Inês, por me acolherem ainda durante a graduação no ELSA-Brasil. Participar do ELSA-Brasil e presenciar o trabalho de vocês foi o que me fez ter certeza sobre meu ingresso no mestrado em epidemiologia.

Aos meus colegas da equipe de estatística do ELSA-Brasil por tornarem o local de trabalho tão leve e agradável, pela amizade e por todas as discussões e aprendizados que auxiliaram na minha formação. Em especial agradeço a Paula, Scheine e Natália, que foram minha maior fonte de força e estiveram ao meu lado nos melhores e piores momentos do mestrado.

À todos os amigos e colegas que fiz durante toda minha formação acadêmica, em especial Alice, Luana e Letícia, por me acolherem ao chegar em Porto Alegre, pela amizade, apoio e pelas diversas tardes de estudo, café e pipoca.

À CAPES e ao CNPq, pela bolsa de estudos e financiamento do programa de Pós Graduação em Epidemiologia da UFRGS.

Sumário

| | | |
|------------|--|-----------|
| | LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 5 |
| | RESUMO | 6 |
| | ABSTRACT | 8 |
| | APRESENTAÇÃO | 10 |
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 2.1 | Diabetes | 13 |
| 2.1.1 | Tipos de diabetes | 13 |
| 2.1.2 | Carga e complicações do diabetes | 14 |
| 2.1.3 | Gastos com diabetes | 15 |
| 2.1.4 | Prevenção do diabetes | 16 |
| 2.1.5 | Fatores de risco | 17 |
| 2.1.5.1 | Peso ao nascer | 17 |
| 2.1.5.2 | Sobrepeso e obesidade | 19 |
| 2.2 | Trajetória de peso corporal | 20 |
| 2.2.1 | Modelo de trajetória baseado em grupos | 23 |
| 2.2.1.1 | Seleção do modelo de trajetória | 24 |
| 2.2.1.2 | Dados ausentes | 26 |
| 3 | OBJETIVOS | 28 |
| 4 | MÉTODOS | 29 |
| 4.1 | ELSA-Brasil | 29 |
| 4.1.1 | Trajetória do peso corporal | 29 |
| 4.1.2 | Presença de diabetes | 30 |
| 4.2 | Análise estatística | 30 |
| 4.3 | Passos para análise de trajetória | 31 |
| | Referências | 35 |
| | ARTIGO | 41 |
| | CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 43 |

Lista de abreviaturas e siglas

| | |
|-------------|--|
| APPA | <i>Avarage Posterior Probability Assignment</i> |
| AVC | <i>Acidente Vascular Cerebral</i> |
| BIC | <i>Bayesian Information Criteria</i> |
| DOHaD | <i>Developmental Origins of Adult Health and Disease</i> |
| ELSA-Brasil | Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto |
| GCM | <i>Growth Curve Modeling</i> |
| GMM | <i>Growth Mixture Models</i> |
| GBTM | <i>Group-Based Trajectory Models</i> |
| GBD | <i>Global Burden of Diseases</i> |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LADA | <i>Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood</i> |
| MAR | <i>Missing at Random</i> |
| MCAR | <i>Missing Completely at Random</i> |
| MODY | <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| NMAR | <i>Not Missing at Random</i> |
| OCC | <i>Odds of Correct Classification</i> |
| RC | Razão de Chances |
| RR | Risco Relativo |
| WHO | <i>World Health Organiation</i> |

Resumo

Introdução O diabetes tipo 2 é uma das principais causas de morte e incapacidade, e devido ao expressivo número de pessoas com diabetes e projeções que sugerem um aumento significativo nos casos nos próximos anos, é importante entender os mecanismos que levam ao desenvolvimento do diabetes, bem como formas de prevenção. Dos fatores de risco, o excesso de peso costuma ser destacado como o mais importante. Abordagens tradicionais em estudos longitudinais, que geralmente utilizam a alteração de peso entre dois pontos fixos no tempo são limitadas, pois ignoram variações do peso ao longo do período de seguimento. A análise de trajetória permite identificação de diferentes perfis de trajetória ao longo do tempo e possibilita uma avaliação mais detalhada da evolução para sobrepeso ou obesidade, e posterior associação com desenvolvimento de diabetes.

Objetivo Identificar e estimar grupos de trajetórias de peso corporal ao longo da infância, adolescência e início da vida adulta utilizando dados do ELSA-Brasil, e avaliar associação entre esses grupos de trajetórias de peso corporal e incidência de diabetes na vida adulta.

Métodos Foram utilizados dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), um estudo de coorte que arrolou 15.105 funcionários públicos de seis estados do Brasil, com idades entre 35 e 74 anos na linha de base (2008-2010). As imagens de Stunkard foram utilizadas para aferir a percepção do peso corporal aos 5, 10, 20, 30 e 40 anos. O diabetes na vida adulta foi aferido em dois momentos, na linha de base e em uma segunda visita, aproximadamente 4 anos mais tarde, e o diagnóstico foi feito com base no autorrelato de diagnóstico médico, uso de medicamentos para diabetes autorreferido ou alteração laboratorial (glicemia de jejum, glicemia pós 2 horas de sobrecarga ou hemoglobina glicada). Foi feita análise de trajetória baseada em grupos para identificação de trajetórias de peso corporal da infância ao início da vida adulta, separadamente para homens e mulheres. Regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para estimar a associação dessas trajetórias com diabetes na vida adulta.

Resultados Foram incluídos na análise 11.923 participantes, sendo 5.382 homens e 6.541 mulheres. Para os homens, foram identificadas 6 trajetórias de peso, sendo que a maior parte dos homens foram classificados em uma trajetória com ganho de peso constante ao longo do período analisado (N=4120). A trajetória de referência representa o grupo de homens com peso aproximadamente constante, em uma silhueta intermediária. Comparadas a trajetória de referência, foi encontrado um aumento de risco para diabetes na vida adulta em homens com baixo peso na infância e com um rápido aumento de peso entre os 5 e 20 anos (RR=1,44; IC95%: 1,05-1,98) e em homens com peso baixo na infância até os 20 anos, seguido de um rápido aumento de peso (RR=1,39; IC95%: 1,07-1,82). Para as

mulheres, foram identificadas 5 trajetórias de peso, mas não foram encontradas associações estatisticamente significativas com diabetes.

Conclusão Para homens, ter um baixo peso na infância seguido por um rápido aumento de peso, tanto na infância quanto na vida adulta, apresenta aumentos de risco para diabetes.

Palavras-chave: análise de trajetória, diabetes, imagem corporal, obesidade, sobrepeso.

Abstract

Introduction Type 2 diabetes is one of the main causes of death and disability. Due to the significant number of people with diabetes and projections suggesting a significant increase in cases in the coming years, it is important to understand the mechanisms that lead to the development of diabetes, as well as forms of prevention. Being overweight is often highlighted as the most important of the risk factors. Traditional approaches in longitudinal studies, which generally use a change in weight between two fixed points in time, are limited, as they ignore variations in weight over the follow-up period. A trajectory analysis allows the identification of different trajectory profiles over time and allows a more detailed assessment of the evolution of overweight or obesity, and subsequent association with the development of diabetes.

Aims Identify trajectories of body weight throughout childhood, adolescence and early adulthood among participants of ELSA-Brasil, and evaluate the association of these trajectories with the presence of diabetes in adults.

Methods We used data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a cohort study that enrolled 15,105 civil servants from six states in Brazil, aged between 35 and 74 years at the baseline (2008-2010). Stunkard silhouettes were used to measure the perception of body weight at 5, 10, 20, 30 and 40 years old. Diabetes in adulthood was measured at baseline and at a second visit, approximately 4 years later, and the diagnosis was made based on self-reported medical diagnosis, use of self-reported diabetes medications or laboratory alterations (fasting glucose, 2-hour glucose, or glycated hemoglobin). Group-based trajectory analysis was performed to identify body weight trajectories from childhood to early adulthood, separately for men and women, and Poisson regression with robust variance was used to estimate the association of the trajectories with diabetes in adulthood.

Results A total of 11,923 participants were included in the analysis, 5,382 men and 6,541 women. For men, 6 weight trajectories were identified, and most men were classified in a trajectory with constant weight gain over the analyzed period ($N = 4120$). The reference trajectory represents the group of men with approximately constant weight, in an intermediate silhouette. Compared to the reference trajectory, an increased risk of diabetes in adult life was found in men with low weight in childhood and with a rapid increase in weight between 5 and 20 years ($RR = 1.44$; 95% CI: 1, 05-1.98) and in men with low weight in childhood up to the age of 20, followed by a rapid increase in weight

(RR = 1.39; 95% CI: 1.07-1.82). For women, 5 weight trajectories were identified, but no statistically significant associations were found with diabetes.

Conclusion For men, being lean at age 5 followed by rapid increases of weight in early childhood or early/mid adult life conferred increased risk of diabetes.

Keywords: trajectory analysis. diabetes. body image. obesity. overweight.

Apresentação

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Trajetória de peso corporal da infância ao início da vida adulta e associação com diabetes tipo 2 - ELSA-Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de novembro de 2020. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos e Metodologia
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais

1 Introdução

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* - IDF), a prevalência de diabetes vem crescendo em todo o mundo nas últimas décadas, sendo estimado que 463 milhões de adultos viviam com a doença em 2019, e 80% desses casos são de países de baixa e média renda.

O expressivo número absoluto de pessoas com diabetes no Brasil traz preocupações a respeito da estrutura necessária e dos custos para lidar com a carga da doença nas próximas décadas. O crescimento de prevalência de diabetes, tanto no Brasil quanto no mundo, parece ser explicado em grande parte pelo aumento da população idosa, urbanização e crescimento econômico. Esse cenário resulta em estilos de vida menos saudáveis, que por sua vez estão relacionados a sobrepeso, obesidade, e consequentemente, ao diabetes ([International Diabetes Federation, 2019](#)).

Dentre os tipos de diabetes, o tipo 2 é o principal, concentrado de 90 a 95% dos casos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o excesso de peso, medida que resume diversos aspectos de dieta e atividade física, é o principal fator de risco para diabetes tipo 2 ([World Health Organization, 2016](#)).

O diabetes é um problema de saúde pública, e devido ao seu grande impacto como fator de risco para diversas doenças crônicas, é uma das principais causas de morte e incapacidade. Por ser assintomático ou manifestar sintomas brandos, cerca da metade dos indivíduos não têm diagnóstico de diabetes, e a ausência de mudanças de estilo de vida ou tratamentos pode levar a progressão da doença e complicações. Em 2019, a IDF estimou que aproximadamente 4,2 milhões de adultos entre 20 e 79 anos morreram devido à diabetes e suas complicações, equivalendo a aproximadamente uma morte a cada 8 segundos.

Sendo assim, é importante entender os mecanismos que levam ao desenvolvimento do diabetes, bem como formas de prevenção.

Entre os fatores de risco bem estabelecidos para diabetes tipo 2 estão a idade, trigliceridemia, história de diabetes na família (pais ou irmãos), hipertensão, diabetes gestacional e fatores ligados ao estilo de vida como sobrepeso e obesidade, sedentarismo, tabagismo e alimentação não saudável. Desses, a obesidade e o sobrepeso costumam ser destacados como os mais importantes.

Existem também alguns fatores não modificáveis ou genéticos, como o peso ao nascer. Diferentes estudos mostram uma associação do baixo peso ao nascer e da macrosomia fetal com sobrepeso e diabetes na vida adulta. A hipótese denominada Origens Desen-

volvimentistas da Saúde e Doença (*DOHaD-Developmental Origins of Adult Health and Disease*) ou a hipótese do fenótipo econômico (*thrifty phenotype*) apresenta embasamento biológico para a associação entre peso ao nascer e sobrepeso e obesidade da vida adulta (Barnes e Ozanne, 2011; Vaiserman et al., 2018).

Em estudos longitudinais, geralmente é utilizada a alteração de peso entre dois pontos fixos no tempo para estudar associação com o diabetes. Essa abordagem tradicional pode ser limitada para avaliar o risco do desenvolvimento, pois ignora variações do peso ao longo de todo o período de seguimento. A identificação de diferentes perfis de trajetória ao longo do tempo possibilita uma avaliação mais detalhada da evolução para sobrepeso ou obesidade, e posterior associação com desenvolvimento de diabetes.

A análise de trajetória tem por objetivo encontrar grupos de pessoas que desenvolvem uma trajetória semelhante em relação a um evento de interesse. Dessa forma, pode ser bastante útil identificar diferentes perfis de trajetória de peso corporal em uma população, e posteriormente estudar se essas diferentes trajetórias estão associadas com o desfecho de interesse.

Até o momento, poucos estudos investigaram a associação entre a trajetória da composição corporal ao longo da vida com aumento no risco de diabetes tipo 2, sendo que no Brasil, até o momento, não é de nosso conhecimento estudos utilizando análise de trajetória para encontrar perfis de peso na população. Os objetivos deste trabalho são identificar e estimar trajetórias de peso da infância ao início da vida adulta entre os participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulta (ELSA-Brasil) e avaliar a relação dessas trajetórias com o diabetes tipo 2 na vida adulta.

O Capítulo 2 apresenta a revisão de literatura sobre o diabetes, focando no diabetes tipo 2 e a relação com o peso ao nascer e o sobrepeso ao longo da vida. Também são apresentados modelos estatísticos para análise de trajetória, com foco nos modelos de trajetórias baseadas em grupos. O Capítulo 3 descreve os objetivos do trabalho, e o Capítulo 4 apresenta sucintamente métodos do ELSA-Brasil referentes às aferições e definições das variáveis utilizadas. Por fim são apresentados o artigo e considerações finais.

2 Revisão de Literatura

Este capítulo apresenta uma breve revisão sobre a epidemiologia do diabetes, focando no diabetes tipo 2 e sua associação com o peso ao nascer e peso na vida adulta, assim como nas trajetórias de peso ao longo da infância e vida adulta. Também são apresentados modelos estatísticos para análise de trajetórias, com ênfase nos modelos de trajetórias baseadas em grupos.

2.1 Diabetes

O diabetes mellitus é um conjunto de distúrbios metabólicos caracterizado pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia), resultante da deficiência na secreção de insulina, da ação da insulina ou ambos. A hiperglicemia crônica causada pelo diabetes está associada com danos a longo prazo, disfunção e falha de diferentes órgãos, em especial dos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos ([AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014](#)).

2.1.1 Tipos de diabetes

Os principais tipos de diabetes são o tipo 1, o tipo 2 e o diabetes gestacional. O diabetes tipo 1, que concentra entre 5 e 10% do total de pessoas com a diabetes, é causado por uma reação autoimune em que o sistema imunológico ataca as células betas do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. O diabetes tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum em crianças e jovens. Suas causas exatas não são conhecidas, mas seus principais fatores de risco são histórico familiar e predisposição genética. Devido a ocorrência comum em crianças e a dependência diária de injeções de insulina, o diabetes tipo 1 também era conhecido como diabetes insulina dependente e diabetes infanto-juvenil ([AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014](#); [International Diabetes Federation, 2019](#)).

O diabetes tipo 2 é caracterizado por indivíduos com resistência ou deficiência de insulina e é o tipo mais comum, concentrando entre 90 e 95% dos casos. Além de alguns fatores genéticos, os principais fatores de risco para o diabetes tipo 2 são a idade (≥ 45 anos), trigliceridemia, história de diabetes na família (pais ou irmãos), hipertensão, diabetes gestacional e fatores ligados ao estilo de vida como sobrepeso e obesidade, sedentarismo, tabagismo e alimentação não saudável. Os sintomas são semelhantes aos do diabetes tipo 1, porém geralmente se apresentam de forma mais branda, ou a condição pode até ser assintomática. Por consequência, se acredita que até 50% dos indivíduos não tenham o

diagnóstico. Entretanto, diferentemente do diabetes tipo 1, melhoras nos hábitos ligados aos fatores de estilo de vida (perda de peso, atividade física, alimentação saudável, etc) ou uso de medicamentos orais podem auxiliar no tratamento, podendo não ser necessário uso contínuo de insulina ([AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014](#); [International Diabetes Federation, 2019](#)).

O diabetes gestacional ocorre em mulheres com hiperglicemia durante a gestação. Alguns fatores de risco para diabetes gestacional são a idade, sobrepeso ou obesidade, diabetes gestacional prévia, ganho de peso excessivo durante a gravidez, histórico familiar de diabetes, síndrome do ovário policístico e tabagismo. Mulheres com histórico de diabetes gestacional e crianças provenientes de uma gravidez com diabetes gestacional têm aumento de risco de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida ([International Diabetes Federation, 2019](#)).

Outros tipos mais raros são LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood*), algumas vezes chamado do diabetes tipo 1,5, MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), duplo diabetes e diabetes juvenil, entre outros. Esses tipos mais raros estão relacionados com defeitos genéticos da função das células beta, da ação da insulina, doenças do pâncreas ou endócrinas e ao uso de certos medicamentos ([Diabetesuk](#)).

O diabetes é diagnosticado através da alteração de pelo menos um dos exames laboratoriais: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia pós 2h de sobrecarga ≥ 200 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$.

2.1.2 Carga e complicações do diabetes

A prevalência de diabetes vem crescendo em todo o mundo nas ultimas décadas. De acordo com o *International Diabetes Federation* (IDF), em 2019 o número de adultos vivendo com a doença foi estimado em 463 milhões, sendo previsto crescimento para mais de 50% até 2045. É estimado que aproximadamente 80% dos casos de diabetes são de países de baixa e média renda, sendo que, em números absolutos, o Brasil é o 5º país com maior numero adultos com diabetes ([International Diabetes Federation, 2019](#)). Este expressivo número absoluto de pessoas com diabetes no Brasil traz preocupações a respeito da estrutura necessária e dos custos para lidar com a carga da doença nas próximas décadas.

Devido ao seu grande impacto como fator de risco para diversas doenças crônicas (doenças cardiovasculares, retinopatias, insuficiência renal, etc), o diabetes é uma das principais causas de morte e incapacidade ([Duncan et al., 2017a](#)). Glicemia muito elevada pode levar a condições como cetoacidose diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2, e coma hiperosmolar hiperglicêmico em indivíduos com diabetes tipo 2. Níveis muito baixos de glicemia no sangue podem ocorrer em todos os tipos de diabetes e levam

a convulsões e perda de consciência ([World Health Organization, 2016](#)).

A longo prazo o diabetes pode danificar o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos, e pode também aumentar o risco de doenças cardiovasculares e AVC. Algumas das complicações devido a danos aos pequenos vasos sanguíneos são: retinopatia, que é a principal causa de cegueira e perda de visão; nefropatia, que pode levar a insuficiência renal e eventualmente morte; neuropatia, em que os danos aos nervos levam a perda de sensibilidade, danos aos membros e nos homens, impotência sexual ([World Health Organization, 2016](#)).

Em 2019, foi estimado que aproximadamente 4,2 milhões de adultos entre 20 e 79 anos morreram devido ao diabetes e suas complicações, o que se equivale a uma morte a cada 8 segundos ([International Diabetes Federation, 2019](#)). Apenas em 2015, foram estimadas 62.466 mortes no Brasil devido ao diabetes ([Duncan et al., 2017b](#)).

Com base nos dados do *Global Burden of Diseases* (GBD) de 2017, a prevalência do diabetes no Brasil foi estimada em 4,4%. Enquanto a prevalência de diabetes tipo 1 se manteve relativamente estável desde 1990 (aproximadamente 4% dos casos de diabetes), os casos de diabetes tipo 2 cresceram em 30% para os homens e 26% para as mulheres entre 1990 e 2017. Nesse mesmo período, houve um pequeno decréscimo na incidência de diabetes tipo 2 padronizada para idade, porém, devido ao aumento da população idosa, a carga de mortalidade devido à hiperglicemia aumentou 19%. Projeções sugerem que até 2040 a carga de mortalidade de diabetes no Brasil aumentará em 144%, tornando-se a terceira maior causa de morte do país, sendo hiperglicemia o seu terceiro maior fator de risco ([Duncan et al., 2020](#)).

2.1.3 Gastos com diabetes

Além do impacto em mortes e incapacidades, o diabetes tem um considerável impacto econômico aos países e seus sistemas de saúde, bem como aos indivíduos e suas famílias, principalmente nos casos em que o tratamento não é oferecido através de sistema de saúde. O gasto de saúde anual devido ao diabetes, de acordo com o IDF, passou de USD 232 bilhões em 2007 para 727 bilhões em 2017. Em 2019, o gasto anual mundial estimado foi de 760 bilhões, e é estimado que esse impacto econômico continue a aumentar. Em 2019, o Brasil foi o terceiro país com maior gasto de saúde relacionado ao diabetes, com USD 52,3 bilhões. Além disso, entre os países da região da América do Sul e Central, o Brasil é o que tem a maior média anual de gastos por pessoa com diabetes (USD 3.117 por pessoa) ([International Diabetes Federation, 2019](#)).

2.1.4 Prevenção do diabetes

Até o momento não são conhecidas formas de prevenção para diabetes tipo 1, porém há métodos efetivos para prevenir diabetes tipo 2 e suas complicações, bem como a morte prematura devido ao diabetes. Dentre os diversos estudos sobre prevenção de diabetes, as principais intervenções são relacionadas ao uso de medicamentos e mudanças de estilo de vida como alimentação, atividade física e perda de peso (Uusitupa et al., 2019; Hemmingsen et al., 2017; Madsen et al., 2019).

Uma metanálise de 25 estudos avaliou a eficácia de intervenções por metformina e estilo de vida na prevenção de diabetes tipo 2 em pessoas com pré-diabetes. Intervenções de estilo de vida que duraram de 6 meses a 2 anos reduziram o risco de desenvolver diabetes em 31% (RR=31%; IC95%: 15%-44%), e as intervenções com duração de 3 a 6 anos reduziram o risco de diabetes em 37% (RR=37%; IC95%: 28%-46%). Para o uso de metformina, foi estimado uma redução de 26% (RR=26%; IC95%: 16%-35%) no risco de diabetes (Barry et al., 2017).

Outra metanálise, incluindo 49.029 indivíduos, que avaliou a eficácia de intervenções por metformina e mudanças de estilo de vida na prevenção de diabetes tipo 2, obteve resultados semelhantes. Durante os períodos dos estudos, que variaram de 6 meses a 6 anos, intervenções de estilo de vida tiveram uma redução de 39% (RR=0,61; IC 95%: 0,54-0,68) na incidência de diabetes. Nessa metanálise foram também avaliados os efeitos das intervenções de dieta e atividade física de forma isolada. Intervenções apenas relacionadas à dieta foram associadas com uma redução de 32% (RR=0,68; IC 95%: 0,54-0,84) no risco de diabetes, enquanto não foram encontradas reduções significativas no risco para intervenções ligadas apenas à atividade física. Dentre os estudos que tiveram tempo de seguimento após o fim das intervenções, variando de 5,7 a 9,4 anos, foi possível observar que mudanças de estilo de vida estavam associados a uma redução de 45% (RR=0,55; IC95%: 0,43-0,70) no risco ao fim das intervenções, e foram associadas ainda com uma redução de 28% (RR=0,72; IC95%: 0,60-0,86) no risco ao final do tempo de seguimento (Haw et al., 2017).

Para as intervenções com uso de medicamentos, esta metanálise abrangeu 21 estudos de 1 a 6 anos de duração, reduzindo em 36% (RR=0,64; IC95%: 0,54-0,76) o risco de diabetes. Medicamentos para perda de peso (orlistat e uma combinação fentermina e topiramato) reduziram em 63% (RR=0,37; IC 95%: 0,22-0,62) no risco de diabetes, a maior entre as intervenções estudadas. Medicamentos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona e pioglitazona) mostraram uma redução de 53% no risco de diabetes (RR=0,47; IC 95%: 0,32-0,68) (Haw et al., 2017).

2.1.5 Fatores de risco

O excesso de peso (sobrepeso e obesidade) resume diversos fatores relacionados a dieta e atividade física, sendo considerado o principal fator de risco para diabetes tipo 2, tanto em termos de evidências mais claras quanto em maiores riscos relativos ([World Health Organization, 2016](#)).

Além dos fatores comportamentais e ambientais ligados ao sobrepeso e obesidade, o peso ao nascer é um fator não modificável que influencia diabetes na vida adulta de forma direta e indireta através do sobrepeso e obesidade.

2.1.5.1 Peso ao nascer

O peso ao nascer é um fator de risco tanto para sobrepeso e obesidade quanto para diabetes. É bem conhecido que existe associação entre o baixo peso ao nascer e aumento no risco de diabetes na vida adulta, bem como para o aumento no risco de obesidade, de síndrome metabólica, de hipertensão e doenças cardiovasculares ([Xia et al., 2019](#)).

Uma metanálise incluindo 14 estudos, envolvendo 132.180 indivíduos, descreveu as populações estudadas, os métodos de aferição do peso ao nascer e do diabetes tipo 2, a categoria de referência do peso ao nascer, as variáveis de ajuste, e a forma da relação (linear positiva, linear inversa ou forma de U). A relação funcional entre o peso ao nascer e o risco de diabetes tipo 2 variou com a forma como o peso ao nascer foi modelado (quantitativo e diferentes tipos de categorização), e com a população de estudo. Comparando indivíduos com peso ao nascer $< 2500\text{g}$ em relação ao peso ≥ 2500 , foi estimado um aumento de 32% (RC=1,32; IC95%: 1,06-1,64) na chance de diabetes tipo 2 na vida adulta. Para peso ao nascer $> 4000\text{g}$ comparado ao peso $\leq 4000\text{g}$, foi estimado um aumento de 27% (RC=1,27; IC95%: 1,01-1,59) na chance de diabetes. Utilizando como referência a categoria 2500g a 4000g, a chance de diabetes foi 47% maior para indivíduos com peso ao nascer $< 2500\text{g}$ (RC=1,26; IC95%:1,26-1,72) e 36% maior para indivíduos com peso ao nascer $> 4000\text{g}$ (RC=1,66; IC95%:1,07-1,73). Na análise de meta-regressão ponderada foi identificada uma forma funcional do tipo U entre o ponto médio de sete categorias do peso ao nascer e o logaritmo da razão de chances ([Harder et al., 2007](#)).

O embasamento biológico para estas associações foi inicialmente apresentado e discutido por [Hales et al. \(1991\)](#) e [Barker et al. \(1993\)](#). Esta hipótese é atualmente conhecida como Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (*DOHaD-Developmental Origins of Adult Health and Disease*), e postula que as exposições ambientais durante as fases de pré-natal e início do pós-natal podem determinar permanentemente respostas fisiológicas que resultam em disfunções e doenças na vida adulta. Entre os fatores determinantes desse processo, conhecido como “programação de desenvolvimento” ou “programação fetal”, a nutrição parece ser o mais importante. A hipótese do fenótipo econômico (*thrifty*

phenotype) postula que um feto com restrições de crescimento intrauterino – resultante da má nutrição da mãe, disfunção da placenta ou outros fatores – sofre alterações em seus fenótipos, tais como menor capacidade de secreção de insulina e maior habilidade de armazenar gordura e nutrientes, para que possa se adaptar a sobrevivência sob tais condições na vida adulta (Barnes e Ozanne, 2011; Vaiserman et al., 2018).

Porém, nos casos em que as condições intrauterinas pobres em nutrientes não se mantêm ao longo da vida, e o organismo cresce em um ambiente com boa nutrição, a sua pré-disposição para guardar gordura resulta no rápido aumento de peso (também conhecido como “*catch-up*” *growth*) (Vaiserman et al., 2018). Características similares foram observadas para indivíduos com peso ao nascer acima de 4000g de mães obesas ou com dieta rica em gordura (Barnes e Ozanne, 2011).

A associação entre baixo peso ao nascer e aumento no risco de doenças crônicas (cardiovasculares, AVC e diabetes, por exemplo) foi identificada em estudos com humanos realizados em diferentes países, bem como em estudos com animais. Pode ser consequência do fenômeno chamado de “plasticidade do desenvolvimento” (*developmental plasticity*), como resultado de diferentes estados fisiológicos ou morfológicos em resposta a uma série de interações entre as influências do ambiente e os caminhos do desenvolvimento que os precedem. Assim, essas doenças são o produto caminhos de ramificação do desenvolvimento, em que as ramificações são desencadeadas pelo ambiente antes e depois do nascimento (Barker, 2004; Gluckman et al., 2009).

O peso ao nascer também está associado com obesidade e sobrepeso na vida adulta. No Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) foi estudada a associação do peso ao nascer (considerando as categorias $< 2,5\text{kg}$, $2,5\text{-}4\text{kg}$ e $> 4\text{kg}$) com três medidas de excesso de peso: IMC, circunferência da cintura e razão cintura quadril. Tanto para homens quanto para mulheres, o peso ao nascer $> 4\text{kg}$ está associado com maior risco de incidência de excesso de peso na vida adulta. A comparação entre baixo peso ($< 2,5\text{kg}$) ao nascer com peso normal mostrou que o baixo peso está associado com a diminuição no risco de obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nos homens ($\text{RC}=0,65$; $\text{IC95\%: } 0,46\text{-}0,90$); estar no tercil superior da circunferência da cintura ($\text{RC}=0,66$; $\text{IC95\%: } 0,50\text{-}0,87$); e no tercil superior da razão cintura quadril ($\text{RC}=0,79$; $\text{IC95\%: } 0,60\text{-}1,03$). No entanto, para as mulheres o baixo peso ao nascer está associado a um aumento no risco de excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ($\text{RC}=1,18$; $\text{IC95\%: } 0,92\text{-}1,51$); estar no tercil superior da circunferência da cintura ($\text{RC}=1,21$; $\text{IC95\%: } 0,97\text{-}1,53$); e no tercil superior da razão cintura quadril ($\text{RC}=1,44$; $\text{IC95\%: } 1,15\text{-}1,82$) (Rockenbach et al., 2016).

A associação entre o peso ao nascer com medidas de obesidade e risco de diabetes mellitus na vida adulta também foi investigada utilizando dados de dois estudos de coortes da China, incluindo 13.569 mulheres e 11.515 homens. Foram observadas associações não lineares entre peso ao nascer e IMC, circunferência da cintura, razão cintura-quadril e razão

cintura-altura. Baixo peso ao nascer foi associado com menor IMC, menor circunferência da cintura, maior razão cintura-quadril, maior razão cintura-altura. A relação entre o aumento do peso ao nascer e o risco de diabetes tipo 2 foi não linear, com tendência de decréscimo no risco até o peso 4 kg, voltando a crescer a partir deste ponto (Xia et al., 2019).

2.1.5.2 Sobrepeso e obesidade

Entre os fatores de risco modificáveis, o sobrepeso e obesidade são os mais importantes. Diferentes abordagens podem ser utilizadas como medida de sobrepeso, dentre as mais comuns o IMC, circunferência da cintura e razão cintura-quadril. Uma metanálise com o objetivo de estimar a associação entre estas medidas e a incidência de diabetes mostrou associações semelhantes, estimando um risco relativo para diabetes de 1,87 (IC95%: 1,67-2,10), 1,87 (IC95%: 1,58-2,20) e 1,88 (IC95%: 1,61-2,19) para o aumento de um desvio padrão do IMC, circunferência da cintura e razão cintura-quadril, respectivamente (Vazquez et al., 2007).

Utilizando dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) entre 1999 e 2006, um estudo investigou a prevalência de diabetes entre indivíduos em diferentes classes de peso, definidas como: peso normal (IMC < 25), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9), obesidade nível 1 (IMC entre 30 e 34,9), obesidade nível 2 (IMC entre 35 e 39,9) e obesidade nível 3 (IMC > 40). Dos 21.205 participantes do estudo, 2.894 tinham diabetes (13,6%). Os participantes classificados com peso normal tiveram a menor prevalência de diabetes (8%), e a prevalência aumentou com aumento das classes de obesidade, chegando a 43% para os indivíduos classificados com obesidade nível 3 (Nguyen et al., 2011).

Um estudo utilizando análise com dados de três coortes de nascimento britânicas avaliou a associação entre a classificação do IMC e diabetes na vida adulta, utilizando aferições do peso e altura em 3 momentos (infância, adolescência e vida adulta). Dentre 11.447 indivíduos das três coortes, 75% nunca tiveram sobrepeso ou obesidade, enquanto 10% dos indivíduos tinham peso normal na infância e adolescência, mas obesidade na vida adulta, e 3,4% dos indivíduos com peso normal na infância tiveram sobrepeso ou obesidade na adolescência, mantendo o sobrepeso na vida adulta. Apenas 2,3% dos indivíduos tinham sobrepeso nos 3 momentos observados, e 1,4% dos que eram obesos na infância e adolescência tiveram peso normal na vida adulta. Obesidade na vida adulta foi associado com maior chance de diabetes tipo 2, comparado aos indivíduos que nunca foram obesos. Os indivíduos com obesidade nos 3 momentos da vida tiveram maior chance de diabetes (RC=12,6; IC95%: 6,6-24,0), enquanto aqueles com obesidade apenas na vida adulta tiveram uma chance 4,5 vezes maior de diabetes (RC=5,5; IC95%: 3,4-8,8). Não foi encontrada maior chance de diabetes naqueles com obesidade apenas na infância e/ou adolescência comparados aos indivíduos que nunca foram obesos (Park et al., 2013).

2.2 Trajetória de peso corporal

A associação entre medidas de sobrepeso e obesidade e diabetes está estabelecida, mas abordagens tradicionais de modelagem que consideram a observação da exposição em uma única ocasião fixa no tempo são limitadas para avaliar risco de desenvolvimento do desfecho, pois ignoram variações da exposição ao longo do período de seguimento. Em algumas situações, outra potencial limitação é a utilização de métodos que modelam a variabilidade em torno da média populacional, que não possibilitam identificar subgrupos com perfis diferentes de variação da exposição ao longo da idade ou do tempo, e suas relações com o desenvolvimento do evento.

Na última década, modelos de trajetórias têm sido usados para estudar a etiologia e a trajetória de desenvolvimento de diversos fenômenos, tais como obesidade, depressão, ansiedade, abuso de substâncias, violência (Dekker et al., 2007; Hu et al., 2008; Jester et al., 2008; Odgers et al., 2008). A expressão trajetória de desenvolvimento (*developmental trajectory*) é usada para descrever o curso de um desfecho ao longo do tempo (Nagin e Odgers, 2010).

Estudos mais recentes vem utilizando modelos de trajetória para avaliar a associação de trajetória de peso ou IMC com diferentes desfechos, como risco de doenças cardiovasculares na vida adulta (Buscot et al., 2018), mortalidade por causa específica e mortalidade por todas as causas (Song et al., 2016a) e câncer (Song et al., 2016c).

Entretanto, até o momento, poucos estudos investigaram a associação entre a trajetória da composição corporal ao longo da vida com aumento no risco de diabetes tipo 2. Em um estudo de coorte com 80.110 mulheres da França, a análise de trajetória foi utilizada para classificar as mulheres entre diferentes grupos de trajetória do peso corporal dos 8 aos 35 ou 40 anos, resultando em seis grupos: peso corporal constantemente pequeno, aumento moderado de peso corporal na puberdade, peso corporal médio intermediário e aproximadamente constante (*midrange bodyshape*), aumento grande de peso corporal na puberdade, peso corporal médio intermediário alto e aproximadamente constante (*upper midrange bodyshape*) e peso corporal constantemente alto. Comparadas às trajetória de peso médio intermediário e constante, todas as outras trajetórias apresentam aumento na chance de desenvolver diabetes na vida adulta. A menor chance foi observado para a trajetória *upper midrange bodyshape* (RC=1,44; IC95%=1,23-1,69), enquanto as chances mais elevadas estão associadas à trajetória de peso corporal constantemente alto (RC=2,18; IC95%=1,76-2,69) e a trajetória com aumento grande de peso corporal (RC=2,91; IC95%=2,35-3,62) (Fagherazzi et al., 2015).

Dados longitudinais fornecem a base empírica para a análise de trajetórias, porém abordagens tradicionais, usadas para analisar a variabilidade dos indivíduos em torno da média populacional, não permitem a identificação de diferentes trajetórias. Assim,

pesquisadores comumente recorriam a criação de grupos teóricos baseados em conceitos subjetivos para classificação dos indivíduos. Regras subjetivas de classificação podem criar grupos que refletem apenas uma variação aleatória, e podem falhar na identificação de padrões de desenvolvimento não usuais, porém importantes. A análise de trajetória tem como objetivo a identificação de grupos com diferentes padrões de desenvolvimento ao longo do tempo (Nagin, 2005).

Existem várias abordagens para modelar dados longitudinais para identificação de grupos de trajetórias. Embora estes métodos compartilhem similaridades, as diferentes denominações frequentemente dificultam a compreensão de que são abordagens parecidas. Entre estas abordagens podem ser destacados os modelos de curva de crescimento (GCM – *Growth Curve Modeling*), os modelos de mistura de crescimento (GMM – *Growth Mixture Models*) e modelos de trajetórias baseados em grupos (GBTM – *Group-Based Trajectory Modeling*). As abordagens GCM, GMM e GBTM compartilham o objetivo em comum de identificar e explicar diferenças no desenvolvimento de trajetórias entre membros de uma população, mas diferem nos pressupostos sobre a distribuição de probabilidade das trajetórias. Esses modelos serão brevemente apresentados nesse trabalho.

Modelos de curva de crescimento

Nagin e Odgers (2010) classificam os modelos hierárquicos e a análise de curva latente como modelos de curva de crescimento, sendo duas importantes alternativas para as abordagens GMM e GBTM. Apesar de terem pressupostos diferentes, ambos modelam a distribuição populacional de trajetórias individuais por meio de uma distribuição contínua, e assumem que a distribuição dos efeitos aleatórios é contínua, usualmente normal multivariada. Os dois modelos assumem que os indivíduos pertencem a uma mesma população e que o desenvolvimento da trajetória ao longo do tempo pode ser mapeado usando um único conjunto de parâmetros.

A abordagem para obter estimativas de trajetórias dos indivíduos ao longo do tempo é baseada nas médias e na estrutura de variâncias e covariâncias, as quais definem, respectivamente, a média e a variância do crescimento na população. Termos polinomiais podem ser usados para modelar crescimento não linear ao longo do tempo, em que os parâmetros do polinômio descrevem o crescimento médio na população, ao passo que a variação do crescimento é capturada pelos efeitos aleatórios em torno destes parâmetros. As variâncias e covariâncias dos efeitos aleatórios representam a variabilidade no nível do indivíduo.

Modelos de curvas de crescimento são adequados para casos em que se assume que as trajetórias dos participantes seguem uma mesma forma funcional. Porém nos casos em que se assume que nem todos os membros da população seguem um mesmo padrão de trajetória, modelos baseados em grupos ou modelos de mistura de crescimento podem ser

mais adequados. (Nagin e Odgers, 2010)

Modelos de mistura de crescimento

Os modelos de mistura de crescimento são baseados nos modelos de misturas finitas. São utilizados para analisar dados em que se assume que a população é composta de subpopulações distintas que não são identificáveis por características medidas ou observadas previamente. Nestas populações podem existir diferentes trajetórias médias que não podem ser explicadas apenas pela variabilidade interindividual (Nagin e Odgers, 2010).

Esta abordagem foi proposta por Muthén e Shedden (1999), especificando um modelo de misturas finitas na curva de crescimento, de forma que dois ou mais destes modelos são estimados para modelar a variabilidade do desenvolvimento da trajetória na população. Assim, as subpopulações possuem padrões diferentes de desenvolvimento ao longo do tempo, sendo modeladas por curvas de crescimento diferentes.

Modelos de trajetórias baseados em grupos

Como os GMM, os modelos de trajetórias baseados em grupos podem ser vistos como casos particulares de modelos de misturas finitas. Entretanto, a motivação para a escolha entre estes modelos é diferente.

Enquanto o modelo de curva de crescimento assume que a população é composta de duas ou mais subpopulações, modelos de trajetórias baseados em grupos não fazem pressupostos sobre a distribuição populacional das trajetórias, mas usam os grupos de trajetórias para estimar de forma aproximada a distribuição de trajetórias entre membros da população. Dessa forma, no contexto de modelos de trajetórias baseados em grupos, os grupos de trajetórias são vistos como uma aproximação de uma distribuição contínua da população de trajetórias com forma desconhecida.

Do ponto de vista técnico, diferente da abordagem GBTM, nos modelos GMM é incluído um efeito aleatório específico para cada grupo de trajetória.

As últimas duas abordagens apresentadas têm a mesma base em modelos de misturas e apenas uma diferença técnica: a inclusão do termo aleatório na trajetória de cada grupo. Por serem abordagens tão semelhantes, é comum a literatura se referir a ambas como abordagens de modelos de trajetórias baseados em grupos.

Nagin e Odgers (2010) citam três instruções para auxiliar na escolha entre métodos em uma análise de trajetória.

1. Modelos de curvas de crescimento modelam processos em que os membros da população têm um padrão de desenvolvimento comum, em que todos crescem ou

decrecem, apenas em velocidades diferentes. Nos cenários em que não se pode assumir que a população tem um padrão comum de desenvolvimento - como peso ao longo dos anos, onde alguns membros da população têm aumento e outros diminuição de peso - os modelos baseados em grupos são mais adequados.

2. Como modelos baseados em grupos identificam padrões diferentes na população, são úteis para análises de dados longitudinais em que o objetivo é descobrir se existem e quais são os diferentes padrões de desenvolvimento do desfecho de interesse. Já os modelos de curvas de crescimento são úteis nos cenários em que todos os membros da população seguem um mesmo padrão de declínio ou crescimento, mas com taxas diferentes. Dessa forma, não são adequados para a identificação de grupos, mas sim quando o objetivo da pesquisa é testar se alguma característica já conhecida está associada com diferenças individuais no desenvolvimento de trajetórias.
3. Na presença de eventos que possam alterar a forma da trajetória durante seu desenvolvimento, modelos baseados em grupos também são mais adequados.

No restante desse trabalho será utilizada a abordagem dos modelos de trajetórias baseadas em grupos, descrita na próxima seção.

2.2.1 Modelo de trajetória baseado em grupos

A análise de trajetória é uma aplicação de modelos de misturas finitas que tem por objetivo identificar e estimar grupos de indivíduos que desenvolvem uma trajetória semelhante em relação a um evento de interesse (Nagin e Odgers, 2010). O modelo parte de uma extensão do modelo linear misto de Laird e Ware (1982), em que para cada indivíduo i de uma amostra de N indivíduos, é definido um vetor de tamanho n_i medidas repetidas $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{ij}, \dots, Y_{in_i})^\top$, onde Y_{ij} é o desfecho do indivíduo i na ocasião j medida no tempo t_{ij} . Então, segundo Laird e Ware (1982) e Proust-Lima et al. (2017), o modelo linear misto é definido por:

$$Y_{ij} = X_{L_i}(t_{ij})^\top \beta + Z_i(t_{ij})v_i + \omega_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (2.1)$$

em que o vetor $X_{L_i}(t_{ij})$ é associado com o vetor de efeitos fixos β , e o vetor $Z_i(t_{ij})$ está associado com o vetor de efeitos aleatórios v_i . Os efeitos fixos e a distribuição dos efeitos aleatórios podem ser classe específicos, ou seja, cada indivíduo pode variar em relação a trajetória média da sua classe. O vetor v_{ig} tem distribuição normal multivariada com matriz não especificada de variâncias e covariâncias B , e $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$. O processo w_i é um processo estocástico com média 0 ou um processo estacionário.

A notação do tempo de medida t_{ij} é diferenciada da ocasião j , pois uma característica do modelo linear misto é que os tempos e o número de medidas no tempo pode variar de um indivíduo para o outro, sendo possível também incluir sujeitos com dados faltantes.

Cada indivíduo pertence a apenas um grupo (ou classe latente), e a variável aleatória discreta c_i é descrita pelo modelo logístico multinomial de acordo com as covariáveis X_i , de forma que c_i é igual a g se o indivíduo pertence a classe g . A probabilidade da variável c_i definida por Proust-Lima et al. (2017) é

$$\pi_{ig} = P(c_i = g \mid X_{ci}) = \frac{e^{\varepsilon_{0g} + X_{ci}^\top \varepsilon_{1g}}}{\sum_{l=1}^G e^{\varepsilon_{0l} + X_{ci}^\top \varepsilon_{1l}}}, g = 1, \dots, G \quad (2.2)$$

em que ε_{0g} é o intercepto para a classe g ; ε_{1g} é o vetor de dimensão q_1 de parâmetros classe específicos associados ao vetor de dimensão q_1 contendo as variáveis tempo-independentes X_{ci} . Para identificabilidade do modelo, $\varepsilon_{0G} = 0$ e $\varepsilon_{1G} = 0$. No caso em que nenhuma covariável é utilizada para prever a classificação dos indivíduos nas classes latentes, esse modelo se reduz para uma probabilidade classe-específica.

A equação do modelo misto linear, para um desfecho gaussiano, foi definida por Proust-Lima et al. (2017) como

$$Y_{ij} \mid c_i = g = X_{L1ij}' \beta + X_{L2ij}' \nu_g + Z_{ij} v_{ig} + \varepsilon_{ij} \quad (2.3)$$

em que Y_{ij} é o desfecho para o participante i no momento j ; X_{L1ij}' representa o conjunto de variáveis associadas com os efeitos fixos comuns entre classes β ; X_{L2ij}' representa o conjunto de variáveis associadas com os efeitos fixos classe específicos ν_g ; Z_{ij} representa o conjunto de variáveis associadas com os efeitos aleatórios individuais v_{ig} , dos quais a distribuição é agora específica para cada classe. Na classe g , a resposta tem distribuição normal multivariada com média 0 e uma matriz de variâncias e covariâncias $\omega_g^2 B$, em que B é uma matriz não especificada e ω_g^2 é um coeficiente de proporcionalidade, o que permite definir variabilidade individual classe específica. Ou seja, $v_{ig} \sim NM(0, \omega_g^2 B)$; e $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$.

2.2.1.1 Seleção do modelo de trajetória

Dois passos importantes para análise de trajetória são a escolha do número de grupos de trajetórias a ser utilizado no modelo e a estrutura do modelo. Existem critérios estatísticos que podem auxiliar nessas decisões:

Número de grupos

A escolha do melhor critério para decisão do número correto de grupos em um modelo de mistura finita não é bem estabelecida, mas uma opção amplamente recomendada é o critério de informação bayesiana (BIC – *Bayesian Information Criteria*). De acordo com Kass e Raftery (1995), Raftery (1995) e Schwarz (1978), o BIC pode ser usado em várias circunstâncias, inclusive na seleção do número de grupos de um modelo de misturas. Como a análise de trajetória é uma aplicação de modelo de misturas, o uso do BIC também é recomendado para a escolha do melhor número de grupos para tal análise.

O BIC é calculado como:

$$BIC = k \times \log(n) - 2\log(L). \quad (2.4)$$

em que n é o tamanho da amostra, k é o número de parâmetros sendo estimados e L é a verossimilhança do modelo em questão.

A entropia e a entropia relativa também são medidas recomendadas para seleção do modelo, pois avaliam a acurácia de classificação dos sujeitos em cada um dos grupos. A entropia é uma medida global de incerteza de classificação, que leva em conta as $N \times K$ probabilidades a posterior. É definida como

$$E = - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \hat{p}_{ik} \log(\hat{p}_{ik}). \quad (2.5)$$

podendo assumir valores no intervalo $[0, \text{infinito})$. Quanto maior o valor da entropia, maior a incerteza; dessa forma valores de entropia próximos de zero correspondem a modelos com menores incertezas de classificação.

A entropia relativa é uma padronização da entropia, assumindo valores no intervalo entre 0 e 1, sendo definida como

$$E_k = 1 - \frac{E}{N \log(K)}. \quad (2.6)$$

Valores próximos de 1 indicam menor incerteza de classificação. A entropia relativa é 0 (máxima incerteza) quando todos os indivíduos têm exatamente a mesma probabilidade de pertencer às diferentes classes (Jedidi et al., 1993).

De acordo com Nagin e Odgers (2010), "a seleção de um modelo baseada na aplicação rígida e mecânica de um critério estatístico formal pode levar a uma escolha inferior". A escolha deve sempre ser baseada em um bom julgamento e conhecimento prático do assunto em questão. Ou seja, mesmo que um modelo tenha valores de BIC e entropia satisfatórios, ele não será um bom modelo se não for plausível em relação ao assunto em estudo.

Estrutura do modelo

Após a seleção do número de grupos, podem ser testados modelos com estruturas diferentes. Além das medidas BIC e entropia, outras estatísticas podem ser utilizadas para avaliar a adequação dos modelos:

- (a) APPA - Média da probabilidade a posterior de classificação (*Average Posterior Probability Assignment*): Utilizada para avaliar se os indivíduos são classificados com probabilidade alta aos seus grupos. Valores de APPA (\bar{p}_k) acima de 70% são considerados aceitáveis. Nagin (2005) define como sua regra pessoal valores de APPA acima de 70% para todos os grupos.
- (b) OCC - Chance de Classificação Correta (*Odds of Correct Classification*): É a razão de chances de classificação correta em cada grupo, baseada na regra de classificação pela probabilidade máxima, e da proporção de estimada de pertencer a determinada classe ($\hat{\pi}_k$). A OCC é definida por:

$$OCC_k = \frac{\bar{p}_k/1 - \bar{p}_k}{\hat{\pi}_k/1 - \hat{\pi}_k}. \quad (2.7)$$

Valores de OCC acima de 5 para todas as k classes é um critério recomendado para classificação de um bom modelo.

- (c) Mismatch - discordância: É a diferença entre a proporção estimada de pertencer a determinada classe e a proporção de indivíduos em cada classe, definida como:

$$Mismatch_k = \hat{\pi}_k - \frac{N_k}{N} \quad (2.8)$$

em que N_k é o número de indivíduos classificados na classe k , e N é o número total de indivíduos.

2.2.1.2 Dados ausentes

Um problema comum a ser enfrentado em estudos longitudinais são dados faltantes ao longo do seguimento. Para enfrentar esse problema, é preciso entender sobre os possíveis padrões de dados faltantes. De acordo com Nunes e Fachel (2007), podem ser:

- Dado faltante completamente aleatório (MCAR - *Missing Completely at Random*): as razões para as perdas não são relacionadas a quaisquer repostas dos sujeitos, incluindo o valor faltante.

- Dado faltante aleatório (MAR - *Missing at Random*): o padrão de perda em uma variável é previsível a partir de outras variáveis no banco de dados e não é devido a variável específica na qual os dados são perdidos.
- Dado faltante não aleatório (NMAR - *Not Missing at Random*): o dado faltante está relacionado com os valores não observados, mesmo controlando para outras variáveis na análise.

Em alguns métodos estatísticos, como é o caso da análise de trajetória, quando os dados faltantes são aleatórios (MCAR ou MAR) o método produz estimativas dos parâmetros assintoticamente não-viesadas, não sendo necessário tratar os dados faltantes.

Para os dados faltantes do tipo NMAR é necessário realizar imputação de dados, visando minimizar potenciais vieses. Existem diferentes abordagens de imputação, e algumas das principais são apresentadas por [Nunes e Fachel \(2007\)](#). Das abordagens conhecidas, as abordagens de imputação múltipla são as mais complexas, porém as únicas capazes de estimar valores plausíveis que não resultam em grandes vieses nos resultados das análises ([Scheffer, 2002](#)).

3 Objetivos

- Identificar e estimar grupos de trajetórias de peso corporal ao longo da infância, adolescência e início da vida adulta utilizando dados do ELSA-Brasil.
- Avaliar associação entre grupos de trajetórias de peso corporal e incidência de diabetes na vida adulta.
- Divulgar os métodos de análise de trajetória.

4 Métodos

4.1 ELSA-Brasil

O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), um estudo de coorte que arrolou, entre 2008 e 2010, 15.105 servidores públicos com idades entre 35 e 74 anos, de 5 universidades e 1 instituto de pesquisa localizados em diferentes regiões do Brasil: Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro. O estudo tem como objetivo principal de investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, em particular, as cardiovasculares e o diabetes ([Aquino et al., 2012](#); [Schmidt et al., 2014](#)).

Na primeira visita (Onda 1) os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam diversos questionários estruturados, por meio dos quais foram coletadas informações sociodemográficas, antropométricas, sobre histórico de saúde, uso de medicamentos e saúde mental, e realizaram exames clínicos, de imagem e laboratoriais. Após aproximadamente 4 anos de seguimento, entre 2012 e 2014, todos os participantes que permaneceram vivos foram convidados para a segunda visita (Onda 2) de questionários e exames, de acordo com a data de arrolamento. Entre as ondas, ligações telefônicas anuais foram realizadas para aferição de desfechos de interesse ([Aquino et al., 2012](#)).

4.1.1 Trajetória do peso corporal

O peso ao nascer foi coletado na Onda 1, através do questionário de Percepção Corporal (PCO). O peso ao nascer foi aferido de forma intervalar (“< 2,5kg”, “2,5-4kg”, “> 4kg” ou “não sabe”) e de forma quantitativa para aqueles participantes que sabiam responder.

As informações sobre percepção corporal foram aferidas na Onda 2 do estudo, utilizando o questionário intitulado “Peso Corporal (PCO)”. Nesse questionário, os participantes recebem, de acordo com o seu sexo, as nove silhuetas desenvolvidas por Stunkard et al. ([Stunkard, 1983](#)), que variam de magreza extrema à obesidade extrema, mostradas na Figura 1. Em seguida são questionados sobre qual imagem melhor representava seu corpo aos 5, 10, 20, 30 e 40 anos de idade.

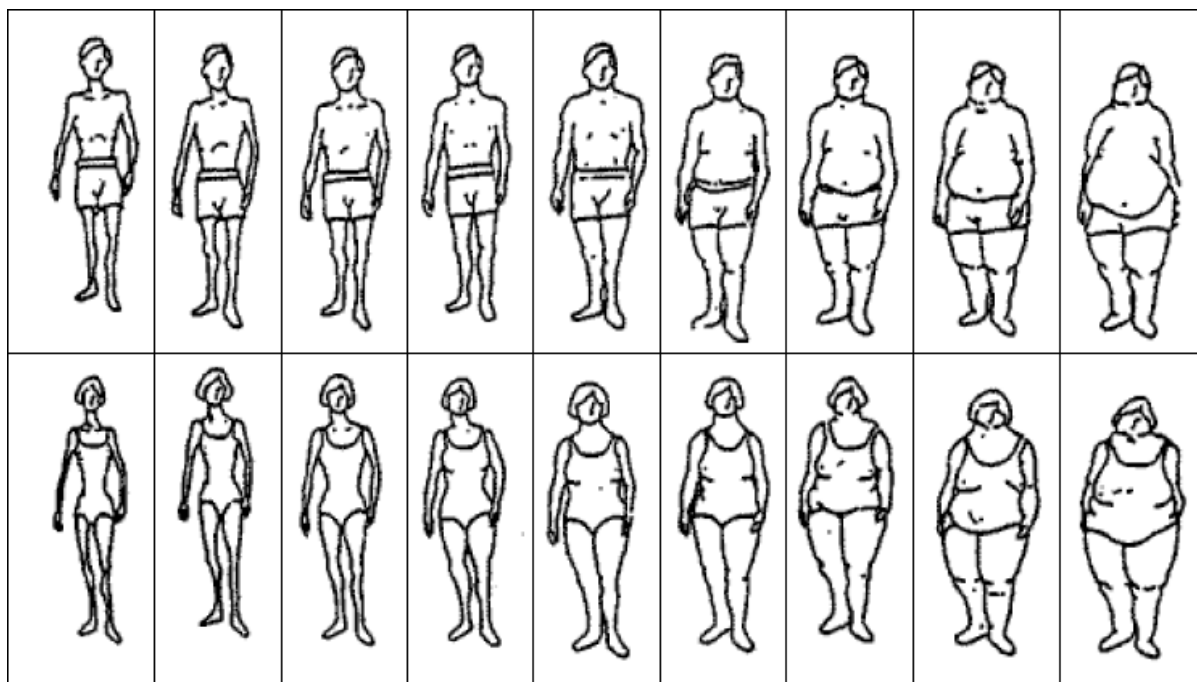


Figura 1 – Silhuetas de Stunkard, para homens e mulheres, utilizada para as aferições do peso corporal dos participantes.

4.1.2 Presença de diabetes

A aferição do diabetes mellitus foi baseada em três critérios: autorrelato, uso de medicação para diabetes e alterações em exames laboratoriais (glicemia jejum, glicemia após 2h de sobrecarga oral e hemoglobina glicada). O autorrelato e uso de medicamentos são aferidos através das perguntas “Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor(a) teve ou tem diabetes?” e “Você utilizou medicamento para diabetes nas últimas duas semanas?”. Para os casos de autorrelato de diabetes, foi também questionado com que idade o participante recebeu o diagnóstico. Os limiares para alterações laboratoriais consistentes com diabetes são glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia após 2h de sobrecarga oral maior ou igual a 200 mg/dl, ou hemoglobina glicada maior do que 6,5%. Em ambas as ondas, são classificados quanto a presença de diabetes os participantes que se encaixam em um ou mais dos três critérios estabelecidos, definindo como presença de diabetes na vida adulta os participantes classificados com diabetes em alguma das duas ondas.

4.2 Análise estatística

Todas as análises foram feitas estratificadas para homens e mulheres. As variáveis contínuas foram descritas como média (desvio padrão), e as categóricas por frequência (porcentagem).

A análise de trajetória é uma aplicação de modelos de mistura finita que tem por objetivo encontrar grupos de pessoas que desenvolvem uma trajetória semelhante em relação a uma variável de interesse (Nagin e Odgers, 2010). Dessa forma, as variáveis de percepção de peso corporal ao longo da vida foram utilizadas na análise de trajetória, com o objetivo de classificar os participantes em diferentes grupos de trajetórias do peso corporal. Foram incluídos na análise de trajetória todos os participantes que responderam o questionário de percepção corporal na Onda 2 e excluídos aqueles que relataram diagnóstico antes dos 40 anos de idade. As variáveis de peso ao nascer, escolaridade e idade foram utilizadas como ajustes no modelo de análise de trajetória.

O modelo de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizado para estimar a associação entre as trajetórias de peso e presença de diabetes na vida adulta. O modelo foi ajustado por idade, fumo, atividade física, presença de hipertensão arterial sistêmica, consumo de álcool e peso ao nascer para os homens, e para as mulheres foi ajustado adicionalmente para idade da menarca, status da menopausa, número de gestações e uso de hormônios para menopausa ou osteoporose.

Todas as análises foram realizadas com o software R, versão 3.6.1 (R Core Team, 2019). Os modelos de trajetórias foram ajustados utilizando a implementação do pacote *lcmm* e avaliados com as funções disponíveis no pacote *LCTMtools*.

4.3 Passos para análise de trajetória

A construção e escolha do melhor modelo de grupo de trajetórias foi baseada nos passos descritos por Lennon et al. (2018). No exemplo apresentado no artigo de Lennon, o banco utilizado para análise de trajetórias, para ambos homens e mulheres, contém mais de 100 mil participantes. Apesar dessa ser uma situação desejada, a realidade da maioria dos estudos são conjuntos de dados com um número muito menor de participantes. Reproduzindo os passos propostos foi possível perceber potenciais problemas com conjuntos de dados menores, destacando a falta de convergência dos modelos propostos no artigo original.

A seguir são descritos os passos utilizados para estimar os modelos mistos lineares no contexto deste trabalho, através dos modelos de análise de trajetória baseado em grupos descritos na seção 2.2.1. Ressalta-se que, apesar de serem descritos como modelos para desfechos gaussianos, os modelos mistos lineares também são utilizados para identificação de grupos em alguns cenários em que o desfecho é categórico. Esse mesmo método já é utilizado em outros trabalhos para identificação de trajetórias de peso corporal através das figuras de Stunkard. (Lennon et al., 2018; Song et al., 2016b; Zheng et al., 2017)

Passo 1 - Construção de um modelo base

No primeiro passo foi definido um modelo base, para cada sexo, em que o número de grupos (classes latentes) é especificado com base na literatura. Os resíduos deste modelo são analisados para identificar a forma funcional entre o desfecho e os preditores. Usando o racional apresentado por [Verbeke e Molenberghs \(2009\)](#), foi observado se a forma dos gráficos de resíduos padronizados de cada grupo de trajetória eram aproximadamente uma linha horizontal, uma reta ou uma curva, para ser considerado especificar no modelo, respectivamente, intercepto aleatório, inclinação aleatória ou termo quadrático.

Passo 2 - Avaliar o número de grupos

Os modelos base foram analisados variando o número de grupos k , $k = 1, \dots, 10$. O Critério de Informação Bayesiano (*Bayesian Information Criteria* - BIC) foi utilizado para escolher o melhor modelo com respeito ao número de grupos (menor BIC).

Passo 3 - Refinar o modelo com número de classes escolhido no passo 2

Para cada sexo, o modelo escolhido na etapa 2 foi aprimorado. De forma similar a Lennon (2018), 5 modelos com diferentes níveis de complexidade foram testados para avaliar o modelo mais adequado.

Para todos os 5 modelos, a informação de peso ao nascer em categorias ($< 2,5\text{kg}$, $2,5\text{-}4\text{kg}$ e $> 4\text{kg}$) foi utilizada como covariável para o cálculo da probabilidade a priori de pertencer ao grupo (ou seja, peso ao nascer foi utilizado como X_{ci}), e a informação de escolaridade (categórica; "Até fundamental incompleto", "Fundamental completo", "Médio completo" e "Superior Completo") e idade em Onda 1 (de forma contínua) foram utilizadas como variáveis de ajuste, como efeito fixo comum entre as classes (ou seja, parte de X_{L1ij}').

Dessa forma, os 5 modelos ajustados foram:

- Modelo A: foi definido como o modelo de menor complexidade. Como todos os modelos definidos posteriormente, o desfecho é a categoria correspondente a silhueta referida pelo participante, e a variável de idade correspondente a cada resposta é definida como efeito fixo comum entre classes (X_{L1ij}'), considerando até um polinômio de terceira ordem da idade. Esse modelo não incorpora efeitos fixos classe específicos (X_{L2ij}') e efeitos aleatórios (Z_{ij}), tal que

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{idade}_{ij} + \beta_2 \text{idade}_{ij}^2 + \beta_3 \text{idade}_{ij}^3 + \beta_4 \text{idadeOnda1}_{ij} + \beta_5 \text{escolaridade1}_{ij} + \beta_6 \text{escolaridade2}_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.1)$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2).$$

- Modelo B: Neste modelo a variável de idade correspondente a cada resposta é definida também como efeito fixo classe específico, ou seja

$$Y_{ij} = (\beta_0 + \nu_{g_1}) + (\beta_1 + \nu_{g_1})idade_{ij} + (\beta_2 + \nu_{g_2})idade_{ij}^2 + (\beta_3 + \nu_{g_3})idade_{ij}^3 + \beta_4idadeOnda1_{ij} + \beta_5escolaridade1_{ij} + \beta_6escolaridade2_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.2)$$

em que $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$.

- Modelo C: foi adicionado um intercepto aleatório, ou seja

$$Y_{ij} = (\beta_0 + \nu_{g_1} + v_0) + (\beta_1 + \nu_{g_1})idade_{ij} + (\beta_2 + \nu_{g_2})idade_{ij}^2 + (\beta_3 + \nu_{g_3})idade_{ij}^3 + \beta_4idadeOnda1_{ij} + \beta_5escolaridade1_{ij} + \beta_6escolaridade2_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.3)$$

em que $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ e $v_{ig} \sim NM(0, B)$.

- Modelo D: Neste modelo foi adicionado também o efeito da idade (apenas linear) como aleatório (Z_{ij}), e a matriz B foi especificada como uma matriz não estruturada e proporcional entre as classes ($\omega_g^2 B = 1$)

$$Y_{ij} = (\beta_0 + \nu_{g_1} + v_0) + (\beta_1 + \nu_{g_1} + v_1)idade_{ij} + (\beta_2 + \nu_{g_2})idade_{ij}^2 + (\beta_3 + \nu_{g_3})idade_{ij}^3 + \beta_4idadeOnda1_{ij} + \beta_5escolaridade1_{ij} + \beta_6escolaridade2_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.4)$$

em que $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ e $v_{ig} \sim NM(0, B)$.

- Modelo E: A matriz B foi especificada como uma matriz não estruturada e não proporcional entre as classes ($\omega_g^2 B \neq 1$).

$$Y_{ij} = (\beta_0 + \nu_0 + v_0) + (\beta_1 + \nu_1 + v_1)idade_{ij} + (\beta_2 + \nu_2)idade_{ij}^2 + (\beta_3 + \nu_3)idade_{ij}^3 + \beta_4idadeOnda1_{ij} + \beta_5escolaridade1_{ij} + \beta_6escolaridade2_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.5)$$

em que $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ e $v_{ig} \sim NM(0, \omega_g^2 B)$.

Passo 4 - Avaliar adequação do modelo

A adequação do modelo pode ser avaliada por meio das estatísticas APPA, OCC, Entropia e *Mismatch*, apresentadas na seção 2.2.1.1.

Passo 5 - Apresentação gráfica das trajetórias.

Para uma visualização e análise inicial de plausibilidade de trajetórias, foram realizados gráficos das trajetórias médias com o tempo, para cada grupo. Também foram feitos os "gráficos de spaghetti", onde são plotadas todas as trajetórias individuais dos participantes (ou de uma amostra aleatória, dependendo do tamanho) para cada trajetória.

Passo 6 - Avaliar plausibilidade das trajetórias.

O gráfico de spaghetti do passo 5, juntamente com uma descrição dos indivíduos por classe de trajetória foram utilizados para avaliar a plausibilidade.

Referências

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 37:S81–S90.
- Aquino, E. M., Barreto, S. M., Bensenor, I. M., Carvalho, M. S., Chor, D., Duncan, B. B., Lotufo, P. A., Mill, J. G., Molina, M. D. C., Mota, E. L., Passos, V. M. A., Schmidt, M. I., e Szklo, M. (2012). Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *American Journal of Epidemiology*, 175(4):315–324. ISSN 00029262.
- Barker, D. J. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(6 Suppl):588S–595S. ISSN 15411087. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640511>.
- Barker, D. J., Hales, C. N., Fall, C. H., Osmond, C., Phipps, K., e Clark, P. M. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36(1):62–67. ISSN 0012186X.
- Barnes, S. K. e Ozanne, S. E. (2011). Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. ISSN 00796107.
- Barry, E., Roberts, S., Oke, J., Vijayaraghavan, S., Normansell, R., e Greenhalgh, T. (2017). Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ (Online)*, 356. ISSN 17561833. URL <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6538>.
- Buscot, M. J., Thomson, R. J., Juonala, M., Sabin, M. A., Burgner, D. P., Lehtimäki, T., Hutri-Kähönen, N., Viikari, J. S., Raitakari, O. T., e Magnussen, C. G. (2018). Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *European Heart Journal*, 39(24):2263–2270a. ISSN 15229645. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635282/>.
- Dekker, M. C., Ferdinand, R. F., van Lang, N. D., Bongers, I. L., van der Ende, J., e Verhulst, F. C. (2007). Developmental trajectories of depressive symptoms from early childhood to late adolescence: Gender differences and adult outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(7):657–666. ISSN 00219630. URL <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2007.01742.x><https://acamh.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2007.01742.x>

- onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-7610.2007.01742.x
<https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.2007.01742.x>.
- Diabetesuk. *Diabetes Types - Different Types of Diabetes*. Disponível em <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-types.html>, 05/11/2020.
- Duncan, B. B., Cousin, E., Naghavi, M., Afshin, A., França, E. B., Passos, V. M. d. A., Malta, D., Nascimento, B. R., e Schmidt, M. I. (2020). The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil: a global burden of disease study 2017. *Population Health Metrics*, 18(S1):9. ISSN 1478-7954. URL <https://pophealthmetrics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12963-020-00209-0>.
- Duncan, B. B., França, E. B., Passos, V. M. d. A., Cousin, E., Ishitani, L. H., Malta, D. C., Naghavi, M., Mooney, M., e Schmidt, M. I. (2017a). The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(suppl 1):90–101. ISSN 1980-5497. URL http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500090&tlng=en.
- Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Cousin, E., Moradi-Lakeh, M., Maria De Azeredo Passos, V., França, E. B., Marinho, F., e Mokdad, A. H. (2017b). The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9:18.
- Fagherazzi, G., Vilier, A., Affret, A., Balkau, B., Bonnet, F., e Clavel-Chapelon, F. (2015). The association of body shape trajectories over the life course with type 2 diabetes risk in adulthood: A group-based modeling approach. *Annals of Epidemiology*, 25(10): 785–787. ISSN 18732585.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Bateson, P., Beedle, A. S., Law, C. M., Bhutta, Z. A., Anokhin, K. V., Bougnères, P., Chandak, G. R., Dasgupta, P., Smith, G. D., Ellison, P. T., Forrester, T. E., Gilbert, S. F., Jablonka, E., Kaplan, H., Prentice, A. M., Simpson, S. J., Uauy, R., e West-Eberhard, M. J. (2009). Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. ISSN 01406736.
- Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., e Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303(6809):1019–1022. ISSN 0959-8138. URL <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.303.6809.1019>.
- Harder, T., Rodekamp, E., Schellong, K., Dudenhausen, J. W., e Plagemann, A. (2007). Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 165(8):849–857. ISSN 0002-9262. URL <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwk071>.

- Haw, J. S., Galaviz, K. I., Straus, A. N., Kowalski, A. J., Magee, M. J., Weber, M. B., Wei, J., Narayan, K. M., e Ali, M. K. (2017). Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 177(12):1808–1817. ISSN 21686106. URL <https://jamanetwork.com/>.
- Hemmingsen, B., Gimenez-Perez, G., Mauricio, D., Roqué i Figuls, M., Metzendorf, M. I., e Richter, B. (2017). Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. ISSN 1469493X. URL <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003054.pub4>.
- Hu, M. C., Muthén, B., Schaffran, C., Griesler, P. C., e Kandel, D. B. (2008). Developmental trajectories of criteria of nicotine dependence in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*, 98(1-2):94–104. ISSN 03768716. URL </pmc/articles/PMC2614908/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2614908/>.
- International Diabetes Federation (2019). IDF Diabetes Atlas 2019. URL https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200106{%}%7B{%}%5C{%}_{%}%7D152211{%}%7B{%}%5C{%}_{%}%7DIDFATLAS9e-final-web.pdf.
- Jedidi, K., Ramaswamy, V., e Desarbo, W. S. (1993). A maximum likelihood method for latent class regression involving a censored dependent variable. *Psychometrika*, 58(3): 375–394. ISSN 00333123.
- Jester, J. M., Nigg, J. T., Buu, A., Puttler, L. I., Glass, J. M., Heitzeg, M. M., Fitzgerald, H. E., e Zucker, R. A. (2008). Trajectories of childhood aggression and inattention/hyperactivity: Differential effects on substance abuse in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(10):1158–1165. ISSN 08908567. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724257/>.
- Kass, R. E. e Raftery, A. E. (1995). Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association*, 90(430):773–795.
- Laird, N. M. e Ware, J. H. (1982). Random-Effects Models for Longitudinal Data. Technical Report 4.
- Lennon, H., Kelly, S., Sperrin, M., Buchan, I., Cross, A. J., Leitzmann, M., Cook, M. B., e Renehan, A. G. (2018). Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling. *BMJ Open*, 8(7). ISSN 20446055.
- Madsen, K. S., Chi, Y., Metzendorf, M. I., Richter, B., e Hemmingsen, B. (2019). Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications

- in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. ISSN 1469493X. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794067/>.
- Muthén, B. e Shedden, K. (1999). Finite mixture modeling with mixture outcomes using the EM algorithm. *Biometrics*, 55(2):463–469. ISSN 0006341X. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11318201/>.
- Nagin, D. S. (2005). *Group-based modeling of development*. Harvard University Press.
- Nagin, D. S. e Odgers, C. L. (2010). Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 6:109–138. URL www.annualreviews.org.
- Nguyen, N. T., Nguyen, X. M. T., Lane, J., e Wang, P. (2011). Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: Findings from the national health and nutrition examination survey, 1999-2006. *Obesity Surgery*, 21(3):351–355. ISSN 09608923. URL [/pmc/articles/PMC3040808/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040808/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040808/).
- Nunes, L. N. e Fachel, J. M. G. (2007). Métodos de imputação de dados aplicados na área da saúde.
- Odgers, C. L., Moffitt, T. E., Broadbent, J. M., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., Poulton, R., Sears, M. R., Thomson, W. M., e Caspi, A. (2008). Female and male antisocial trajectories: From childhood origins to adult outcomes. *Development and Psychopathology*, 20(2):673–716. ISSN 09545794. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423100/>.
- Park, M. H., Sovio, U., Viner, R. M., Hardy, R. J., e Kinra, S. (2013). Overweight in Childhood, Adolescence and Adulthood and Cardiovascular Risk in Later Life: Pooled Analysis of Three British Birth Cohorts. *PLoS ONE*, 8(7):e70684. ISSN 1932-6203. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0070684>.
- Proust-Lima, C., Philipps, V., e Liqueur, B. (2017). Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: The R package lcmm. *Journal of Statistical Software*, 78. ISSN 15487660.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. URL <https://www.R-project.org/>.
- Raftery, A. E. (1995). Bayesian Model Selection in Social Research. *Sociological Methodology*, 25:111. ISSN 00811750.
- Rockenbach, G., Luft, V. C., Mueller, N. T., Duncan, B. B., Stein, M. C., Vigo, Matos, S. M., Fonseca, M. J., Barreto, S. M., Bense'or, I. M., Appel, L. J., e Schmidt, M. I.

- (2016). Sex-specific associations of birth weight with measures of adiposity in mid-to-late adulthood: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Obesity*, 40(8):1286–1291. ISSN 14765497.
- Scheffer, J. (2002). Dealing with Missing Data. *Res. Lett. Inf. Math. Sci.*, 3:153–160.
- Schmidt, M. I., Hoffmann, J. F., Diniz, M. D. F. S., Lotufo, P. A., Griep, R. H., Bensenor, I. M., Mill, J. G., Barreto, S. M., L Aquino, E. M., e Duncan, B. B. (2014). High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 6(1). ISSN 17585996.
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*, 6(2): 461–464.
- Song, M., Hu, F. B., Wu, K., Must, A., Chan, A. T., Willett, W. C., e Giovannucci, E. L. (2016a). Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: Results from two prospective US cohort studies. *BMJ (Online)*, 353. ISSN 17561833. URL <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2195>.
- Song, M., Hu, F. B., Wu, K., Must, A., Chan, A. T., Willett, W. C., e Giovannucci, E. L. (2016b). Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: Results from two prospective US cohort studies. *BMJ (Online)*, 353. ISSN 17561833.
- Song, M., Willett, W. C., Hu, F. B., Spiegelman, D., Must, A., Wu, K., Chan, A. T., e Giovannucci, E. L. (2016c). Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk. *International Journal of Cancer*, 138(10):2383–2395. ISSN 10970215.
- Stunkard, A. J. (1983). Use of the Danish Adoption Register for the study of obesity and thinness. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 60:115–120.
- Uusitupa, M., Khan, T. A., Viguiliouk, E., Kahleova, H., Rivellesse, A. A., Hermansen, K., Pfeiffer, A., Thanopoulou, A., Salas-Salvadó, J., Schwab, U., e Sievenpiper, J. L. (2019). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: A systematic review and meta-analysis. ISSN 20726643. URL www.mdpi.com/journal/nutrients.
- Vaiserman, A., Koliada, A., e Lushchak, O. (2018). Developmental programming of aging trajectory. ISSN 18729649.
- Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R., e Silventoinen, K. (2007). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. ISSN 0193936X. URL <https://academic.oup.com/epirev/article/29/1/115/441437>.

- Verbeke, G. e Molenberghs, G. (2009). *Linear mixed models for longitudinal data*. Springer Science & Business Media.
- World Health Organization (2016). *GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global report on diabetes*. ISBN 9789241565257. URL http://www.who.int/about/licensing/copyright/_form/index.html.
- Xia, Q., Cai, H., Xiang, Y.-B., Zhou, P., Li, H., Yang, G., Jiang, Y., Shu, X.-O., Zheng, W., e Xu, W.-H. (2019). Prospective cohort studies of birth weight and risk of obesity, diabetes, and hypertension in adulthood among the Chinese population. *Journal of Diabetes*, 11 (1):55–64. ISSN 17530393. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12800>.
- Zheng, Y., Song, M., Manson, J. E., Giovannucci, E. L., e Hu, F. B. (2017). Group-Based Trajectory of Body Shape from Ages 5 to 55 Years and Cardiometabolic Disease Risk in 2 US Cohorts. *American Journal of Epidemiology*, 186(11):1246–1255. ISSN 14766256. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206988/>.

ARTIGO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TRAJETÓRIA DE PESO CORPORAL DA
INFÂNCIA AO INÍCIO DA VIDA ADULTA E DIABETES TIPO 2 -
ELSA-Brasil**

**ASSOCIATION BETWEEN WEIGHT TRAJECTORIES FROM
CHILDHOOD THROUGH EARLY ADULTHOOD AND TYPE 2
DIABETES - ELSA-Brasil**

Luísa Back, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Demais autores serão inseridos após considerações da banca.

A ser enviado ao

Diabetologia

RESUMO ARTIGO

Objetivos/hipóteses: Entre os fatores de risco para diabetes, o excesso de peso costuma ser destacado como o mais importante. Abordagens tradicionais em estudos longitudinais são limitadas, pois ignoram variação do peso ao longo do período de seguimento. A análise de trajetória permite a identificação de diferentes perfis de trajetória ao longo do tempo e possibilita uma avaliação mais detalhada da evolução para sobrepeso ou obesidade, e posterior associação com desenvolvimento de diabetes. Esse trabalho tem como objetivo identificar e estimar grupos de trajetória de peso corporal ao longo da infância, adolescência e início da vida adulta utilizando dados do ELSA-Brasil, e avaliar associação entre esses grupos de trajetórias de peso corporal e incidência de diabetes na vida adulta.

Métodos: Foram utilizados dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), um estudo de coorte que arrolou 15.105 funcionários públicos de seis estados do Brasil, com idades entre 35 e 74 anos na linha de base (2008-2010). As imagens de Stunkard foram utilizadas para aferir a percepção do peso corporal aos 5, 10, 20, 30 e 40 anos. O diabetes na vida adulta foi aferido em dois momentos, na linha de base e em uma segunda visita, aproximadamente 4 anos mais tarde, e o diagnóstico foi feito com base no autorrelato de diagnóstico médico, uso de medicamentos para diabetes autorreferido ou alteração laboratoriais (glicemia de jejum, glicemia pós 2 horas de sobrecarga ou hemoglobina glicada). Foi feita análise de trajetória baseada em grupos para identificação de trajetórias de peso corporal da infância ao início da vida adulta, separadamente para homens e mulheres, e regressão de Poisson foi utilizada para estimar a associação dessas trajetórias com diabetes na vida adulta. Resultados Foram incluídos na análise 11.923 participantes, sendo 5.382 homens e 6.541 mulheres. Para os homens, foram identificadas 6 trajetórias de peso, e a trajetória de referência representa o grupo de homens com peso aproximadamente constante, em uma silhueta intermediária. Comparadas a trajetória de referência, foi encontrado um aumento de risco para diabetes na vida adulta em homens com baixo peso na infância e com um rápido aumento de peso entre os 5 e 20 anos ($RR=1,44$; $IC95\%$: 1,05-1,98) e em homens com peso baixo na infância até os 20 anos, seguido de um rápido aumento de peso ($RR=1,39$; $IC95\%$: 1,07-1,82). Para as mulheres, foram identificadas 5 trajetórias de peso, mas não foram encontradas associações estatisticamente significativas com diabetes.

Conclusão/interpretação: Para homens, ter um baixo peso aos 5 anos seguido por um rápido aumento de peso, tanto na infância quanto na vida adulta, apresenta aumentos de risco para diabetes. As trajetórias estimadas podem ser utilizadas para avaliar a associação com outras variáveis de interesse no estudo.

Keywords: análise de trajetória, diabetes, obesidade, sobrepeso

Conclusões e Considerações Finais

A análise de trajetória pode ser uma ferramenta importante em estudos longitudinais quando se tem interesse em entender não apenas a alteração total de uma característica de interesse, mas como essa mudança ocorreu ao longo do tempo.

As trajetórias se mostram muito úteis para representar peso, pois permitem avaliar as possíveis oscilações constantes de peso que os indivíduos têm ao longo da vida. Por ser uma análise muito utilizada inicialmente na área da psicologia, foram encontrados poucos estudos que utilizam GBTM para estimar trajetórias de peso, sendo que nenhum dos estudos encontrados utilizou dados de população brasileira.

Até onde temos conhecimento, apenas um estudo até o momento avaliou trajetórias de peso corporal com diabetes na vida adulta, sendo que inclui apenas mulheres. Este é o primeiro estudo que avalia associação de trajetória de peso e diabetes na vida adulta em homens.

Neste trabalho, foram apresentados métodos de análise de trajetória, e a abordagem de análise de trajetória baseada em grupos foi descrita em passos e implementada para a estimação de trajetórias de peso corporal dos participantes do ELSA-Brasil. Os passos para estimação das trajetórias é trabalhoso, com duas decisões importantes a serem feitas pelo pesquisador: o número de grupos e forma funcional das trajetórias. Apesar de serem sugeridas estatísticas para auxílio nas decisões, durante a construção dos modelos neste trabalho foi evidenciada a necessidade de referências da literatura e conhecimento clínico da questão em estudo nesta etapa. Além das importantes decisões a serem feitas, a estimação dos modelos é computacionalmente pesada.

Foram estimadas 6 trajetórias de peso corporal da infância ao início da vida adulta para homens e 5 para mulheres, semelhante ao que foi descrito na literatura. Alguns padrões de trajetórias encontrados também parecem ser comuns entre as diferentes populações descritas na literatura.

Para os homens, foram encontradas associações significativas entre trajetória de peso e diabetes na vida adulta, demonstrando que homens com peso baixo na infância, e ganho rápido de peso na puberdade ou no início da vida adulta têm aumento no risco de desenvolver diabetes.

Para as mulheres, foram estimadas trajetórias semelhantes a da literatura, porém, as associações não foram estatisticamente significativas. Uma possível explicação é que o tempo de seguimento do estudo (aproximadamente 8 anos) não seja suficiente para mulheres em trajetórias com risco elevado desenvolver o diabetes tipo 2. O ELSA-Brasil

é o primeiro grande estudo de coorte sobre saúde do adulto a ser conduzido no Brasil, porém, em comparação com estudos semelhantes o ELSA tem menor tempo de seguimento, o que cria limitações. Em breve o ELSA-Brasil terá informações da segunda visita de seguimento, aumentando o tempo de seguimento para desenvolvimento do diabetes para aproximadamente 12 anos, e será possível refazer as análises.

Tanto para os homens quanto para as mulheres, as trajetórias dos participantes que relataram baixo peso aos 5 anos com um aumento rápido de peso na infância e adolescência são os com maior proporção de participantes com baixo peso ao nascer. De acordo com a teoria do fenótipo econômico, o baixo peso ao nascer pode ser um dos fatores que contribui para o rápido aumento de peso desses indivíduos, pois, de acordo com a teoria, eles tem alterações nos fenótipos que aumentam a habilidade de armazenar gordura. Além disso, as trajetórias em que os indivíduos tem um peso mais elevado aos 5 anos são os com maior proporção de indivíduos com macrosomia fetal.

Devido a grande relação do peso ao nascer com o peso na vida adulta e diabetes tipo 2, futuramente pretende-se estender esse trabalho avaliando a relação causal entre peso ao nascer e diabetes tipo 2, mediado pelas trajetórias de peso corporal.

Além do diabetes tipo 2, que foi o foco do trabalho, as trajetórias estimadas poderão ser utilizadas para avaliar a associação com outros desfechos de interesse do ELSA-Brasil. O trabalho também descreve os passos e fornece código em software livre para análise de trajetória, possibilitando que seja implementado em outros estudos e contextos.